

# Skin preparation, such as cosmetics and pharmaceuticals, for improving rough skin and preventing and treating acne, comprising aspartic acid-N,N-diacetic acid as active component

Patent Number : **JP2002080359**

International patents classification : A61K-031/198 A61K-007/00 A61K-007/48 A61P-017/10 A61P-017/16

## • Abstract :

JP2002080359 A NOVELTY - An external skin preparation contains aspartic acid-N,N-diacetic acid (ASDA) or its salt, as an active component. DETAILED DESCRIPTION - INDEPENDENT CLAIMS are also included for protease and plasmin inhibitors containing ASDA.

ACTIVITY - Antiseborrheic; Dermatological.

Acne improvement effect of the tetra sodium salt of aspartic acid-N,N-diacetic acid (ASDA asterisk 4Na) was evaluated in 40 (2 groups) 16 - 35 year old males and females with acne problems. The skin preparation was applied 2 - 3 times a day and the affected region was observed after 4 weeks of usage. The result showed that the out of 20 persons in a group, 15 persons or more showed improvement to acne.

MECHANISM OF ACTION - Protease inhibitor; Plasmin inhibitor; Trypsin inhibitor.

Protease inhibitory effect of sample solution (tetra sodium salt of aspartic acid-N,N-diacetic acid (ASDA asterisk 4Na)) at a concentration of 5%, 2% and 1%) was evaluated by fibrin flat plate method. A mixture of plasmin and sample solution 5 U/ml at a ratio of 29:1 was used as the test sample and ion exchange water was used as a control sample. Plasmin inhibition rate of 0.5% and 0.1% ASDA asterisk 4Na was found to be 71.5% and 27%, respectively. Control sample of ethylene diamine tetra acetic acid at a concentration of 0.5% and 1% showed inhibition rate of 2.9% and 9.1%, respectively.

USE - As a skin preparation such as cosmetics (e.g. lotion, cream, pack, lipstick, etc) and pharmaceuticals, for rough skin improvement, for preventing and treating acne, and other dermatological disorders such as contact dermatitis, psoriasis, permphigus vulgaris and congenital varicella.

Tetra sodium salt of aspartic acid-N,N-diacetic acid (ASDA asterisk 4Na) was evaluated for the effect on chapped skin in 20 persons with horny skin, by applying lotion containing ASDA asterisk 4Na for 4 weeks, twice a day to the face. After 4 weeks of application, chapped skin was absent.

ADVANTAGE - The skin preparation accelerates the recovery of acne/pimple and improves dry skin. (Dwg.0/0)

## • Publication data :

Patent Family : JP2002080359 A 20020319 DW2002-52 A61K-031/198 8p \* AP: 2000JP-0311754 20001012

Priority n° : 2000JP-0202533 20000704

Covered countries : 1

Publications count : 1

## • Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (SHIS ) SHISEIDO CO LTD

## • Accession codes :

Accession N° : 2002-482643 [52]

Sec. Acc. n° CPI : C2002-137471

## • Derwent codes :

Manual code : CPI: B10-B02J B14-D07C  
B14-N17C B14-N17D B14-R01 D08-B09A  
E10-B02D8

Derwent Classes : B05 D21 E16

Compound Numbers : RA1S8C-K  
RA1S8C-T RA1S8C-U RA0LDA-K  
RA0LDA-T RA0LDA-U RA04EN-K  
RA04EN-T RA04EN-U RA1S8C-K  
RA1S8C-T RA1S8C-U RA0LDA-K  
RA0LDA-T RA0LDA-U RA04EN-K  
RA04EN-T RA04EN-U

## • Update codes :

Basic update code :2002-52

## Others :

Keyword Index Terms [1] 206094-0-0-0-CL; 206094-0-0-0-USE;  
188535-0-1-0-CL; 188535-0-1-0-ST; 188535-  
0-1-0-USE; 206094-0-1-0-CL; 206094-0-1-0-  
ST; 206094-0-1-0-USE

UP4

2002-08

**This Page Blank (uspto)**

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-80359  
(P2002-80359A)

(43) 公開日 平成14年3月19日 (2002.3.19)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームト <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 K 31/198 7/00		A 6 1 K 31/198 7/00	4 C 0 8 3 C 4 C 2 0 6 Y
7/48 A 6 1 P 17/10		7/48 A 6 1 P 17/10	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-311754 (P2000-311754)	(71) 出願人	000001959 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号
(22) 出願日	平成12年10月12日 (2000.10.12)	(72) 発明者	勝田 雄治 神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株 式会社資生堂リサーチセンター (新横浜) 内
(31) 優先権主張番号	特願2000-202533 (P2000-202533)	(72) 発明者	前田 憲寿 神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株 式会社資生堂リサーチセンター (新横浜) 内
(32) 優先日	平成12年7月4日 (2000.7.4)	(74) 代理人	100090527 弁理士 館野 千恵子
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】 患部においてプラスミン (Plasmin) および／またはプラスミノゲンアクチベーター (Plasminogen activator: P A) などのセリンプロテアーゼの活性変化が認められる皮膚疾患、例えば接触性皮膚炎、乾癬、尋常性天疱瘡、先天性水疱瘡等の他、乾燥や洗浄剤等によって惹起される肌荒れ、荒れ性に対して改善・予防効果を有する皮膚外用剤、肌荒れ改善用皮膚外用剤、プロテアーゼ阻害剤、抗プラスミン剤、およびニキビの回復を促進すると共に、ニキビ・吹き出物に対して改善・予防効果を有するニキビ改善・予防剤およびニキビ改善用皮膚外用剤を提供する。

【解決手段】 アスパラギン酸-N, N-二酢酸またはその塩を配合する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アスパラギン酸-N，N-二酢酸またはその塩を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項2】 アスパラギン酸-N，N-二酢酸またはその塩を有効成分とすることを特徴とする肌荒れ改善用皮膚外用剤

【請求項3】 アスパラギン酸-N，N-二酢酸またはその塩を有効成分とすることを特徴とするプロテアーゼ阻害剤。

【請求項4】 アスパラギン酸-N，N-二酢酸またはその塩を有効成分とすることを特徴とする抗プラスミン剤。

【請求項5】 アスパラギン酸-N，N-二酢酸またはその塩を有効成分とすることを特徴とするニキビ改善用皮膚外用剤。

【請求項6】 アスパラギン酸-N，N-二酢酸またはその塩を有効成分とすることを特徴とするニキビ改善・予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は皮膚外用剤に関し、さらに詳しくは患部においてプラスミン (Plasmin) および/またはプラスミノゲンアクチベーター (Plasminogen activator: PA) などのセリンプロテアーゼの活性変化が認められる皮膚疾患、例えば接触性皮膚炎、乾癬、尋常性天疱瘡、先天性水疱瘡等の他、乾燥や洗浄剤等によって惹起される肌荒れ、荒れ性に対して改善・予防効果を有する皮膚外用剤に関する。また本発明は、ニキビの回復を促進すると共に、ニキビ・吹き出物に対して改善・予防効果を有するニキビ改善・予防剤およびニキビ改善用皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】従来より、皮膚疾患や肌荒れに対して改善・予防効果を有するものとして種々の治療薬、皮膚外用剤、化粧品等が知られている。これら従来の薬剤や化粧品等における有効成分としては、消炎剤や抗炎症作用を有するとされる動植物の抽出エキス、保湿・保水作用の高いアミノ酸や多糖、脂質、天然高分子等が、皮膚の炎症や角質層の水分の消失を防ぐ能力に優れているために用いられてきた。しかしながらいずれにおいてもその肌荒れ改善・予防効果は必ずしも十分ではなく、より優れた薬効剤の開発が期待されていた。

【0003】近年肌荒れや角化異常を伴う種々の皮膚疾患の病像形成には、プロテアーゼ、特にプラスミンやプラスミノゲンアクチベーター (PA) といったセリンプロテアーゼの活性変化が深く関与していることが明らかにされつつある。例えば炎症性異常角化性疾患の代表である乾癬では、その患部表皮の錯角化部位に強いPA活性が存在すること (Haustein: Arch. Klin. Exp. Dermato

l; 234, 1969) や、乾癬鱗屑から高濃度の塩溶液を用いてPAを抽出したという報告 (Fraki, Hopsu-Havu: Arch. Dermatol. Res; 256, 1976) がなされている。PAはプラスミンの前駆体であるプラスミノゲンに特異的に働いて、それを活性なプラスミンに変換するプロテアーゼである。またセリンプロテアーゼ阻害剤として知られる化合物が、肌荒れを抑制したことを示した報告もある (Kenji kitamura: J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn; 29(2), 1995)。

【0004】一方、ニキビは主として思春期に発現する皮膚疾患で、その正式な名称を尋常性座瘡といい、臨床的には毛嚢腺系を中心とした毛孔におこる慢性の炎症変化と定義されている。その発症病理はいまだに不明な点が多いが、一般には皮脂分泌過剰、毛嚢角化、毛嚢内細菌が重要な役割を果たしつつ、種々の要因が複雑に絡み合っている皮膚疾患であると考えられている。したがって、ニキビ治療の外用剤としては、上記の各要因に対応して、皮脂抑制・吸収成分、角質軟化・剥離成分、抗菌・殺菌成分および抗炎症成分等を有効成分として配合したクリーム、軟膏などが多く用いられている。

【0005】しかしながら、従来の有効成分のニキビに対する改善・予防効果は必ずしも十分ではなく、既存のニキビ治療薬には種々の問題が報告されている。たとえば、皮脂分泌抑制成分である女性ホルモンは、表皮の成長を抑制し、皮脂の分泌を減少させるものであるが、この種のホルモン剤が引き起こす副作用は思春期の男女にとって好ましいものではない。また、角質軟化・剥離作用の代表例である硫黄及び二硫化セレンなどの硫黄化合物は、上記の女性ホルモンのような副作用はないが、連用することによって皮膚刺激、皮膚のかさつきなどを起こす場合がある。さらに、皮脂抑制作用を有する塩酸ピリドキシンやシャクヤクエキス、ゴボウエキスといった生薬や、皮脂吸収作用を有するマイカイカなどは、単独ではクリームや軟膏に配合しても十分な皮脂抑制吸収効果はみられず、ニキビ治療の効果は必ずしも十分なものではなかった。また、硫黄、ヒノキチオール、感光素201号およびベルベリンなどの抗菌・殺菌成分は、皮膚常在菌であるプロピオニバクテリウムアクネスに対して、試験管内ではきわめて高い殺菌力を発揮しても、実際にクリーム、軟膏に配合してニキビ治療に用いると期待した治療効果を発揮しないものがほとんどである。

【0006】上述のような現況に鑑み、本発明者らはプラスミンおよび/またはPA等のプロテアーゼ活性変化を伴う種々の皮膚疾患、肌荒れ、荒れ性等の改善・予防には、プロテアーゼ阻害作用を有する物質が有効であると考え、広く種々の物質について当該作用を調べた結果、アスパラギン酸-N，N-二酢酸およびその塩が優れたプロテアーゼ阻害作用を有し、さらにこれらを配合した皮膚外用剤が優れた肌荒れ改善・予防効果を有していることを見出した。また、ニキビ治療・予防効果を有する物質について研究した結果、アスパラギン酸-

N, N-二酢酸またはその塩が優れたニキビ改善・予防効果を有するという新たな知見を見出した。本発明者らは上記知見に基づいて本発明を完成するに至った。

#### 【0007】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、アスパラギン酸-N, N-二酢酸またはその塩を含有することを特徴とする皮膚外用剤である。また本発明によれば、アスパラギン酸-N, N-二酢酸またはその塩を有効成分とすることを特徴とする肌荒れ改善用皮膚外用剤、プロテアーゼ阻害剤、抗プラスミン剤、ニキビ改善用皮膚外用剤およびニキビ改善・予防剤が提供される。

【0008】本発明者らが知る限りにおいて、本発明に用いられるアスパラギン酸-N, N-二酢酸およびその塩が肌荒れ改善効果、抗炎症効果を有していることはこれまで知られておらず、またプロテアーゼ阻害効果、抗プラスミン効果、ニキビ改善・防止効果を有することも今回はじめて見出されたものである。

#### 【0009】

【発明の実施の形態】以下、本発明について詳述する。本発明の皮膚外用剤は、アスパラギン酸-N, N-二酢酸またはその塩を含有し、このアスパラギン酸-N, N-二酢酸およびその塩は、肌荒れ改善効果、プロテアーゼ阻害効果、抗プラスミン効果およびニキビ改善・防止効果を有する。本発明に用いられるアスパラギン酸-N, N-二酢酸およびその塩は、アミノ酸誘導体であって、生分解性を有するキレート剤であり、衣類等の洗淨料（特開平9-263797号公報、特開2000-8099号公報）や写真処理剤（特開平6-59422号公報）として利用されているが、皮膚への適用はこれまで報告がない。

【0010】本発明においてアスパラギン酸-N, N-二酢酸またはその塩の配合量は、皮膚外用剤全量中、0.001~10重量%が好ましく、より好ましくは0.01~5重量%である。0.001重量%未満では本発明にいう効果が発揮され難く、10重量%を越えると製剤化が難しい。

【0011】本発明の皮膚外用剤には、上記必須成分に加えて、本発明の効果を損なわない範囲内で、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、乳化剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色材、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0012】さらに、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸、リンゴ酸等の金属封鎖剤；カフェイン、タンニン、各種生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤；ビタミンC、コウジ酸等の美白剤なども適宜配合することができる。

【0013】また、本発明の皮膚外用剤は、外皮に適用される化粧品、医薬品、医薬部外品、特に好適には化粧品に広く適用することが可能であり、その剤型も、皮膚に適用できるものであればいずれでもよく、溶液系、可溶化系、乳化系、粉末分散系、水-油二層系、水-油-粉末三層系、軟膏、ゲル、エアゾール等、任意の剤型が適用される。

【0014】また、その使用形態も任意であり、例えば化粧水、クリーム、乳液、ローション、パック等の基礎化粧料の他、ファンデーションや口紅等のメーキャップ化粧料、芳香化粧料、浴用剤等に用いることができる。なお、上記の剤型および使用形態に本発明の皮膚外用剤がとり得る形態が限定されるものではない。

#### 【0015】

【実施例】次に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の技術範囲はこれら実施例により何ら限定されるものではない。なお、配合量はすべて重量%である。実施例に先立ち、本発明に用いられるアスパラギン酸-N, N-二酢酸類のプロテアーゼ阻害作用、肌荒れ改善作用およびニキビ改善・防止作用に関する試験方法及びその評価基準について説明する。

#### 【0016】1. プロテアーゼ阻害作用試験

##### (1) 試料の調製

アスパラギン酸-N, N-二酢酸四ナトリウム（以下、ASDA・4Naと称する。）をイオン交換水に溶解し、塩酸を用いてpHを7.5に調整し、濃度5%、2%、1%の各溶液を作製した。これを用いてセリンプロテアーゼとして知られるプラスミン及びトリプシンに対する阻害作用を、以下の方法を用いて評価した。

##### 【0017】(2) プラスミン阻害作用の測定

フィブリン平板法にて阻害率%を求めた。すなわち1.0%のプラスミノゲン除去フィブリンノーゲンを含むベロナル緩衝液（0.125mol/L-NaOHを含む25mmol/L-バルビタル酸ナトリウム水溶液、pH7.4）6mLを9cmφシャーレに注ぎ、そこに1.0mol/L-CaCl<sub>2</sub>を0.2mLと25U/mLのトロンビン0.1mLを加えて静かに混和し、1時間放置した。フィブリンノーゲンがフィブリンに変化することによって形成された平板上に、5U/mLのプラスミンと試料溶液を29:1の割合で混合した混合物を、37℃で10分間保温した後20μL添加し、さらに37℃で18時間放置した。対照として試料溶液の代わりにイオン交換水を用いて同様の操作を行い、その後、フィブリンが溶解して形成された溶解円の面積を測定し、下記の数式1によりプラスミン阻害率を求めた。結果を表1に示す。

#### 【0018】

【数1】阻害率(%) = 1 - (被験試料の溶解円面積 / 対照の溶解円面積)

##### 【0019】(3) トリプシン阻害作用の測定

カゼインを基質として阻害率を求めた。すなわち、2 mLのリン酸緩衝液にトリプシン20 μgを溶かし、これに6.0%のカゼインを含む0.1 Mリン酸緩衝液 (pH 7.4) を0.9 mLと、試料溶液0.1 mLを加えて37℃で10分間保温した。その後、5%のトリクロ酢酸3 mLを添加して室温に1時間放置し、3,500 rpmで15分間遠心した後、その上澄みの280 nmの吸光度を測定した。なお、以上の操作をTest (T)、トリプシンの添加の順序をトリクロ酢酸の後に変えたものをControl (C)、被験試料の代わりにイオン交換水を添加したものをStandard (S)、Standardのトリプシン添加の順序をト

リクロ酢酸の後に変えたものをBlank (B)とし、下記の数式2によりトリプシン阻害率を求めた。結果を表1に示す。

【0020】

【数2】阻害率 (%) = 1 - (T - C) / (S - B)

【0021】また、比較品として一般的なキレート剤であるEDTAをpH 7.5に調整したものについても上記と同様の試験を行った。その結果を併せて表1に示す。

【0022】

【表1】

試料最終濃度		阻害率 (%)	
		プラスミン	トリプシン
ASDA・4Na	0.5%	71.5	32.1
	0.1%	27.0	11.3
EDTA	0.5%	2.9	0
	0.1%	9.1	1.5

【0023】表1から明らかなように、本発明のASDA・4Naは、比較品のEDTAに比べてプロテアーゼ (プラスミン、トリプシン) 阻害作用を有することがわかる。

【0024】2. 肌荒れ改善効果試験

アスパラギン酸-N, N-二酢酸四ナトリウム塩を含む表2に示すような本発明のローションを用いて、人体パネルで肌荒れに対する改善効果を評価した。なお、アスパラギン酸-N, N-二酢酸四ナトリウム塩は強アルカリであるため、塩酸で中性 (pH 7.5) に中和して使用した。即ち、女性健康人の肌 (顔面頬部) のレプリカをレプリカ剤を用いて採取し、皮膚表面形態を顕微鏡 (17倍) にて観察した。皮紋の状態及び角層の剥離状態から以下に示す判定基準に基づいて肌荒れ評点1もしくは2と判定された20名を肌荒れパネルとし、10名

ずつ2群に分け、1群ごとに各試料ローションを割り付けた。顔面に1日2回、4週間試料ローションを塗布させ、4週間後、再び上述のレプリカ法にしたがって肌の状態を観察し、判定基準にしたがって評価した。その結果を表3に示す。

【0025】<レプリカ判定基準>

1：皮溝、皮丘の消失、広範囲の角層のめくれが認められる。

2：皮溝、皮丘が不鮮明、角層のめくれが認められる。

3：皮溝、皮丘は認められるが、平坦。

4：皮溝、皮丘が鮮明。

5：皮溝、皮丘が鮮明で整っている。

【0026】

【表2】

試料	本発明品	比較品
アスパラギン酸-N, N-二酢酸四ナトリウム塩	1.0	—
塩酸	適量	—
	(pH 7.5に中和)	
グリセリン	1.0	1.0
1, 3-ブチレングリコール	4.0	4.0
エタノール	7.0	7.0
ポリオキシエチレン (20モル)		
オレイルアルコール	0.5	0.5
精製水	残余	残余

【0027】

【表3】

レプリカ評価	本発明品	比較品
1	0名	2名
2	2	4
3	3	3
4	3	1
5	2	0

【0028】表3から分かるように、本発明のローションは比較品のローションと比較して優れた肌荒れ改善効果が認められた。

【0029】3. ニキビ改善・防止作用

次の表4に示した処方に基づきニキビ改善用皮膚外用剤を常法により製造し、以下の実使用試験を行い、ニキビ改善効果を測定した。なお、アスパラギン酸-N, N-二酢酸四ナトリウムは強アルカリであるため、塩酸でpHを7.5に調整して使用した。結果を併せて表4に示

す。

【0030】① 使用対象

16歳から35歳までのニキビに悩む男女40名（1群20名）。

② 使用方法ならびに観察日

化粧石鹸を用いて顔面をよく洗浄した後、顔全体に各々の皮膚外用剤を1日に2～3回塗布して、4週間後に患部の観察を行った。

③ 全般改善度評価

使用前に比較して使用薬剤により症状が改善されたことを示す（a）、不変または悪化したことを示す（b）の2段階に分けた。

④ 有用性判定

◎：全般改善度判定で20名中、（a）が15名以上。

○：全般改善度判定で20名中、（a）が10～14名。

△：全般改善度判定で20名中、（a）が5～9名。

×：全般改善度判定で20名中、（a）が4名以下。

【0031】

【表4】

成分	本発明品	比較品
アスパラギン酸-N, N-二酢酸四ナトリウム塩	5.0	—
塩酸	適量	—
	(pH 7.5に中和)	
グリセリン	1.0	1.0
1, 3ブチレングリコール	4.0	4.0
エタノール	7.0	7.0
クエン酸	0.15	0.15
ポリオキシエチレン(20モル)		
オレイルアルコール	0.5	0.5
精製水	残余	残余
有用性判定	○	×

【0032】表4から明らかなように、アスパラギン酸-N, N-二酢酸の塩を配合した皮膚外用剤は、ニキビに対して優れた改善効果を示した。

【0033】以下に、本発明の皮膚外用剤の処方例を挙げるが、いずれも優れた肌荒れ改善効果を有すると共に、ニキビに対しても優れた改善効果を示した。

【0034】

# 実施例1 クリーム

(処方)	重量%
ステアリン酸	5.0
ステアリルアルコール	4.0
イソプロピルミリステート	18.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0
プロピレングリコール	10.0
アスパラギン酸-N, N-	

二酢酸四ナトリウム塩 0.5

亜硫酸水素ナトリウム 0.01

防腐剤 適量

香料 適量

イオン交換水 (製法)イオン交換水にプロピレングリコール、アスパ

ラギン酸-N, N-二酢酸四ナトリウム塩を加え溶解し、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってからしばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0035】

# 実施例2 クリーム

(処方)	重量%
ステアリン酸	2.0
ステアリルアルコール	7.0
水添ラノリン	2.0
スクワラン	5.0
2-オクチルドデシルアルコール	6.0
ポリオキシエチレン(25モル)	
セチルアルコールエーテル	3.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
プロピレングリコール	5.0
アスパラギン酸-N, N-	

二酢酸四ナトリウム塩 0.5

亜硫酸水素ナトリウム 0.03

エチルパラベン 0.3

クエン酸 0.5

香料 適量

イオン交換水 (製法)イオン交換水にアスパラギン酸-N, N-二酢

酸四ナトリウム塩、亜硫酸水素ナトリウム、プロピレ

# 実施例4 乳液

(処方)	重量%
ステアリン酸	2.5
セチルアルコール	1.5
ワセリン	5.0
流動パラフィン	10.0
ポリオキシエチレン(10モル)	
モノオレイン酸エステル	2.0
ポリエチレングリコール1500	3.0

グリコールを加え、クエン酸を加えて中和し加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0036】

# 実施例3 クリーム

(処方)	重量%
固形パラフィン	5.0
ミツロウ	10.0
ワセリン	15.0
流動パラフィン	41.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
ポリオキシエチレン(20モル)	
ソルビタンモノラウリル酸エステル	2.0
石けん粉末	0.1
硼砂	0.2
アスパラギン酸-N, N-二酢酸	0.1
クエン酸ナトリウム	0.1
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
エチルパラベン	0.3
香料	適量

イオン交換水 (製法)イオン交換水にアスパラギン酸-N, N-二酢

酸、クエン酸ナトリウム、石けん粉末と硼砂を加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行う。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0037】



トリエタノールアミン	1.0
カルボキシビニルポリマー	0.05
(商品名: カーボポール941, B.F. Goodrich Chemical company)	
アスパラギン酸-N, N-二酢酸	0.05
クエン酸ナトリウム	0.05
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) 少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する (A相)。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1500、トリエタノールアミン、アスパラギン酸-N, N-二酢酸、クエン酸ナトリウムを加え、加熱溶解した70℃に保つ (水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ (油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

(A相)。また、その他の成分を混合する (B相)。A相、B相を混合して攪拌する。

【0039】

【0038】

#### 実施例5 化粧水

(処方)	重量%
グリセリン	3.0
1, 3-ブチレングリコール	5.0
キシリトール	5.0
オウゴン抽出液	0.1
アスパラギン酸-N, N-二酢酸四ナトリウム塩	0.05
クエン酸	0.1
ポリオキシエチレン (20モル)	
オレイルアルコール	0.5
メチルパラベン	0.3
エチルアルコール	2.0

(イオン交換水 残余)  
(製法) エチルアルコールにメチルパラベンを加える

#### 実施例6 ゼリー

(処方)	重量%
95%エチルアルコール	10.0
ジプロピレングリコール	15.0
ポリオキシエチレン (50モル)	
オレイルアルコールエーテル	2.0
カルボキシビニルポリマー	0.05
(商品名: カーボポール940, B.F. Goodrich Chemical company)	
苛性ソーダ	0.15
L-アルギニン	0.1
アケビ30%エタノール抽出物	0.1
アスパラギン酸-N, N-二酢酸四ナトリウム塩	0.05
クエン酸	0.1
イチヤクソウ抽出液	0.1
亜硫酸水素ナトリウム	0.01

エチルパラベン  
香料  
イオン交換水

(製法) イオン交換水にカーボボール940を均一に溶解し、一方、95%エタノールに植物抽出物、ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。次いで、その他の成分を加えた後苛性ソーダ、L-アルギニンで中和させ増粘する。

【0040】

#### 実施例7 バック

(処方)	重量%
(A相)	
ジプロピレングリコール	5.0
ポリオキシエチレン (60モル)	
硬化ヒマシ油	5.0
(B相)	
オリーブ油	5.0
酢酸トコフェロール	0.2
エチルパラベン	0.2
香料	0.2
(C相)	
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
ポリビニルアルコール	13.0
(けん化度90、重合度2,000)	
エチルアルコール	7.0
アスバラギン酸-N, N-二酢酸	0.1
乳酸ナトリウム	0.1

(製法) 精製水、A相、B相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB

0.3  
適量  
残余

相を加えて可溶化する。次いでC相をこれに加えた後充填を行う。

【0041】

【発明の効果】以上説明したように、本発明の皮膚外用剤は、患部においてプラスミン (Plasmin) および/またはプラスミノゲンアクチベーター (Plasminogen activator: PA) などのセリンプロテアーゼの活性変化が認められる皮膚疾患、例えば接触性皮膚炎、乾癬、尋常性天疱瘡、先天性水疱瘡等の他、乾燥や洗浄剤等によって惹起される肌荒れ、荒れ性に対して改善・予防効果を有するものであると共に、ニキビの改善・予防効果にも優れたものである。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	ターマコード (参考)
A 6 1 P 17/16		A 6 1 P 17/16	
(72) 発明者 吉田 雄三		F ターム (参考)	4C083 AA082 AA112 AA122 AB152
神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株			AB352 AC012 AC022 AC072
式会社資生堂リサーチセンター (新横浜)			AC102 AC122 AC132 AC182
内			AC242 AC302 AC342 AC352
(72) 発明者 難波 富幸			AC422 AC432 AC482 AC542
神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株			AC581 AC582 AD042 AD092
式会社資生堂リサーチセンター (新横浜)			AD112 AD512 AD662 CC02
内			CC04 CC05 CC07 EE12 EE14
			4C206 AA01 GA20 MA01 MA83 ZA89